



Universidad Zaragoza

Trabajo de fin de master

“Actualización de estudio semiológico del hepatocarcinoma y correlación
anatomopatológica”

“Update on the semological study of hepatocellular carcinoma and
anatompathology correlation”

Autor

Mateo Ciotti López

Director

Luis Sarría Octavio de Toledo

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	Pág. 6
2. OBJETIVOS	Pág. 19
3. MATERIAL Y MÉTODOS	Pág. 20
4. RESULTADOS	Pág. 25
5. VALORACIÓN DE RESULTADOS	Pág. 32
6. DISCUSIÓN	Pág. 35
7. CONCLUSIONES	Pág. 38
8. LIMITACIONES	Pág. 39
9. BIBLIOGRAFÍA	Pág. 40

RESUMEN

Introducción: El carcinoma hepatocelular (HCC) es la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial y la neoplasia primaria más frecuente del hígado. El uso del sistema LI-RADS (Liver Imaging Reporting & Data System) puede ayudar a los radiólogos a estandarizar el diagnóstico del HCC como método para la terminología, técnica, interpretación y archivo diagnósticos en pacientes con alto riesgo de carcinoma hepatocelular (HCC).

Objetivos: Realizar un estudio descriptivo de patrones semiológicos en pacientes diagnosticados de HCC en nuestro estudio. Valorar la existencia de correlación entre los hallazgos radiológicos indicativos de comportamiento atípico o patognomónico de HCC y el grado de diferenciación.

Material y métodos: Es un estudio observacional retrospectivo cuyos datos han sido obtenidos a partir de las historias clínicas de los pacientes evaluados por el subcomité de tumores hepatobiliar y páncreas del Hospital Miguel Servet. Se han tomado como referencia los pacientes cirróticos con diagnóstico de HCC de los años 2014 (enero) hasta 2018 (marzo). Los datos acerca de la histología tumoral se han obtenido de los informes del servicio del mismo hospital. Se realiza un estudio de variables descriptivas preestablecidas y contraste de hipótesis para establecer la correlación de datos semiológicos y su anatomía patológica

Resultados: En nuestro medio el HCC es más frecuente en varones (4:1) de edades entre la 6ª y 7ª décadas de la vida. En cuanto a su comportamiento semiológico se determinó un comportamiento típico del 61% y atípico del 39%, se observó la presencia de trombosis portal en el 19% de los casos, realce en el 75% y lavado portal en el 90%. Dentro de los casos biopsiados prevalecen aquellos de diferenciación moderada. En los contrastes de hipótesis se llegó a la conclusión de que existe un porcentaje mayor de lesiones atípicas en el grupo de lesiones mediana-pobremente diferenciados (M-PD), es más frecuente la ausencia de anillo independientemente de la histología, mayor presencia de realce heterogéneo en M-PD con respecto a los bien diferenciados (BD), el realce heterogéneo es más frecuente en lesiones de mayor tamaño, y que los HCC multifocales tienen mayor tendencia a presentar histologías M-PD.

Todas estas relaciones, por otra parte, no han presentado en ningún caso una significación estadística.

Conclusión: este estudio no ha demostrado la existencia de una correlación estadísticamente significativa entre características semiológicas del HCC y su histología.

Palabras clave: carcinoma hepatocelular, cirrosis, LIRADS.

SUMMARY

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the second cause of cancer death worldwide and the most frequent primary neoplasia of the liver. The use of the LI-RADS system (Liver Imaging Reporting & Data System) can help radiologists to standardize the diagnosis of HCC as a method for terminology, technique, interpretation and diagnostic files in patients with a high risk of hepatocellular carcinoma (HCC).

Objectives: Descriptive study of semiological patterns in patients diagnosed with HCC in our study. To assess the existence of correlation between the radiological findings indicative of atypical or pathognomonic behavior of HCC and the degree of differentiation..

Material and methods: It is a retrospective observational study whose data have been obtained from the clinical histories of the patients evaluated by the committee of hepatobiliary neoplasms of the Hospital Miguel Servet. The cirrhotic patients diagnosed with HCC from 2014 (January) to 2018 (March) were taken as a reference. The data about the tumor histology have been obtained from the hospital service reports. A study of preset descriptive variables and contrast of hypotheses is carried out to establish the correlation of semiological data and their pathological anatomy.

Results: In our environment, HCC is more frequent in males (4: 1) between the 6th and 7th decades of life. We observed typical semiology in 61% of the cases and atypical response in 39%, the presence of portal thrombosis was determined in 19% of cases, 75% was highlighted and 90% portal lavage. Among the biopsied cases, those of moderate differentiation prevail. In the contrasts of hypotheses it was concluded that there is a higher percentage of atypical lesions in the group of M-PD lesions, it is more frequent the absence of ring independently of the histology, greater presence of heterogeneous enhancement in M-PD with respect to BD, heterogeneous enhancement is more frequent in larger lesions, and that multifocal HCCs are more likely to present MD-PD histologies. All these relations, on the other hand, have not presented in any case a statistical significance.

Conclusion: This study has not been able to demonstrate the existence of a statistically significant correlation between the semiological characteristics of HCC and its histology.

Key words: hepatocellular carcinoma, cirrhosis, LIRADS.

1.INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología del hepatocarcinoma y su relación con la cirrosis.

El carcinoma hepatocelular (HCC) es la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial¹ y la neoplasia primaria más frecuente del hígado.

Con 782.000 casos diagnosticados y 746.000 muertes en 2012, una incidencia de 10 casos por 100.000 personas año, el HCC es considerado como la primera causa de muerte en pacientes con cirrosis, y su incidencia se espera que aumente en un futuro².

La cirrosis, entendida como el estadio final de la enfermedad hepática resultante de repetidas y crónicas agresiones parenquimatosas, es el factor de riesgo fundamental a la hora de desarrollar un HCC, especialmente en países Occidentales.

Aunque la cirrosis se corresponde a una enfermedad con múltiples etiologías, la causa más común en Estados Unidos y Europa a día de hoy es la hepatitis crónica por virus C (VHC), el consumo excesivo de alcohol y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

A nivel mundial, la infección crónica por virus hepatitis B (VHB), es la causa más importante de cirrosis y HCC, pese a ser menos frecuente en países occidentales¹.

Uno de los pocos tipos de cáncer que pueden ser diagnosticados exclusivamente a través de pruebas de imagen, sin llegar a requerir biopsia, es el HCC, cuando la semiología radiológica es característica en paciente con cirrosis³⁻⁵, es decir, lesión con realce precoz y lavado tardío.

El uso del sistema LI-RADS (Liver Imaging Reporting & Data System) puede ayudar a los radiólogos a estandarizar el diagnóstico del HCC como método para la terminología, técnica, interpretación y archivo diagnósticos en pacientes con alto riesgo de carcinoma hepatocelular (HCC).

1.2 Sistema de vigilancia

Teniendo en cuenta que el HCC es una neoplasia frecuente y de alta mortalidad, se necesita un sistema de vigilancia activa que permita el diagnóstico y seguimiento de pacientes con riesgo.

Varios estudios no randomizados han demostrado que los pacientes incluidos en un sistema de vigilancia son diagnosticados de forma más precoz, en un estadio inicial en el que las terapias que reciben son potencialmente curativas, y por lo tanto una mayor tasa de supervivencia con respecto a pacientes no incluidos en el sistema⁶.

La prueba preferida para realizar la vigilancia o cribado poblacional en pacientes con riesgo de desarrollar HCC es la ecografía, una prueba cómoda, repetible, que no supone un alto costo y que en manos expertas ha demostrado tener una sensibilidad de 60-80% y una especificidad de más del 90%⁷.

Dentro de sus limitaciones la más importante es el hecho de ser una prueba completamente explorador-dependiente y su escasa precisión diagnóstica en la práctica clínica⁸.

El uso de marcadores serológicos es una opción muy atractiva, por lo escasamente invasiva respecto a cualquier otro método de biopsia. El marcador más utilizado es la alfa-fetoproteína, con un punto de corte de 10-20 ng/mL, que ha demostrado una sensibilidad de 60% y especificidad de 80%^{9,10}. El uso combinado de ambas técnicas, es decir, ecografía y marcadores serológicos (alfa-fetoproteína) han aumentado la tasa de detección, pero al mismo tiempo también la cantidad de falsos positivos¹¹.

El intervalo de tiempo ideal en el control de los pacientes depende de la velocidad de crecimiento del tumor, se recomienda un periodo de tiempo entre exploraciones de 6 meses, que resulta ser más eficaz en aumento de detección y supervivencia que el control anual¹³. Por otra parte, el intervalo de 3 meses, aunque aumenta la detección del tumor no tiene impacto en la supervivencia¹⁴.

La detección de una lesión sospechosa inicia un algoritmo de seguimiento específico (Figura 1) en la que el tamaño de la lesión, tomando como corte un diámetro de 1 cm, es clave para la decisión.

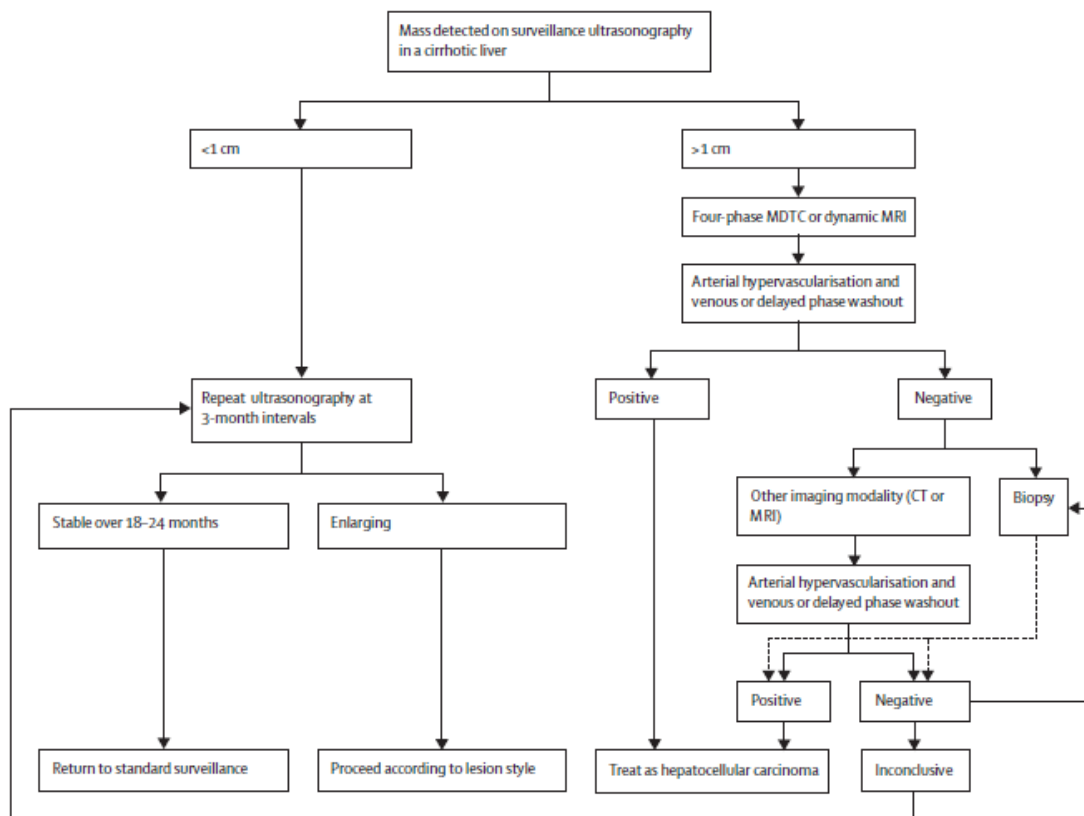


Figura 1. Algoritmo de seguimiento para masas hepáticas de nueva aparición en cribado, imagen obtenida a partir del artículo: A. Forner et al. Hepatocellular carcinoma. The Lancet. 2018; 391: 1304.

1.3 LI-RADS: una sistemática para el estudio de imagen.

El sistema LI-RADS (Liver Imaging Reporting & Data System) fue concebido inicialmente en 2006 por el American College of Radiology (ACR) y convertido en 2008 en un comité de colaboración multidisciplinaria entre radiólogos, hepatólogos, radiólogos intervencionistas y cirujanos digestivos.

El objetivo de este grupo fue mejorar y protocolizar la comunicación entre radiólogos y estos especialistas¹⁵, que se volvió a reunir en 2011, con actualizaciones en 2014 y 2017.

Este sistema de algoritmo diagnóstico mantiene su alta especificidad aplicándose únicamente en población en alto riesgo de desarrollar HCC, es decir, pacientes con cirrosis conocida, hepatitis crónica por infección de VHB y HCC actual o previo, incluyendo a pacientes trasplantados por HCC. Por otra parte, el LIRADS no se aplica en pacientes con cirrosis congénita por fibrosis

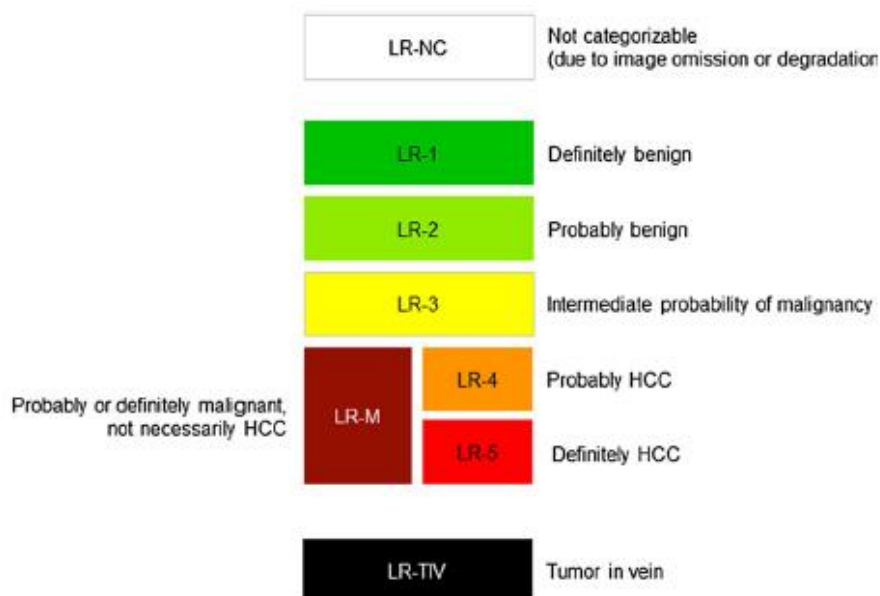
hepática, alteraciones vasculares (incluyendo telangiectasia hereditaria hemorrágica, síndrome de Budd-Chiari, trombosis venosa crónica e insuficiencia cardíaca crónica) debido a que este tipo de patologías generan una tendencia mayor a la aparición de nódulos vasculares o regenerativos, que presentan imágenes superponibles a las del hepatocarcinoma¹⁶.

1.4 Categorías de LI-RADS

Las categorías reconocidas por el sistema LI-RADS a partir de pruebas de imagen TC/RM se corresponden a 5 rangos¹⁷ (Figura 2):

- LR-1: lesión benigna.
- LR-2: lesión probablemente benigna.
- LR-3: lesión de intermedia probabilidad de malignidad.
- LR-4: lesión que probablemente sea un HCC.
- LR-5: HCC

El algoritmo incluye la categoría LR-M, que se correspondería a aquellas lesiones que probablemente o definitivamente son malignas, pero sin criterios específicos de HCC¹⁷.



1.5 Criterios de LIRADS y pasos para su aplicación.

Los criterios mayores para el diagnóstico del HCC aplicando el sistema LIRADS son los siguientes (Tabla 1):

- Ausencia de realce en anillo en fase arterial
- Tamaño
- Lavado no periférico de la lesión en fase portal o tardía
- Anillo en fase tardía (capsula)
- Crecimiento tumoral



Arterial phase hyperenhancement (APHE)		No APHE		APHE (not rim)		
Observation size (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Count major features: • "Washout" (not peripheral) • Enhancing "capsule" • Threshold growth	None	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	One	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5
	≥ Two	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5



Observations in this cell are categorized LR-4, except:

- LR-5g, if ≥ 50% diameter increase in < 6 months (equivalent to OPTN 5A-g)
- LR-5us, if "washout" and visibility at screening ultrasound (per AASLD HCC criteria)

Tabla 1. Criterios LIRADS v2017.

Para aplicar y poder entender estos criterios, se debe tener en cuenta que son aplicables en TC y RM, pero bajo unas condiciones concretas. El algoritmo LIRADS no puede aplicarse en TC o RM con una única fase, sino que para

ambas pruebas se requiere la administración de contraste y realización de varias fases, a saber: fase arterial precoz o tardía (AP), fase venosa portal (PVP) y fase tardía (DP) (18). Los detalles técnicos y protocolo en cada una de las pruebas se exponen en la parte de material y métodos.

Una vez que se establece la prueba como adecuada o “categorizable”, se pasa a su interpretación, de no ser así se la definirá como “no categorizable” o LR-Noncategorizable.

Los pasos son 3 fundamentalmente, que permiten guiarnos por la tabla diagnóstica (Tabla 2):

- Paso 1: el primer paso es determinar si la lesión observada presenta un realce en fase arterial, es decir, si la lesión es hiperdensa o hiperintensa con respecto al parénquima circundante (Arterial Phase HyperEnhancement o APHE) sin que la zona realzada sea periférica y forme un anillo. Dependiendo de si lo presenta o no se colocará respectivamente en el lado derecho o izquierdo de la tabla diagnóstica.
- Paso 2: el segundo paso establece la columna en la que se debe establecer el diagnóstico, una vez determinado el comportamiento en fase arterial, en base al tamaño, medido como el diámetro máximo de la zona realzada.
- Paso 3: en el último paso se determina el número de otros criterios mayores presentes para determinar la fila en la que establecerse teniendo ninguno de ellos, uno, dos o más. (19)

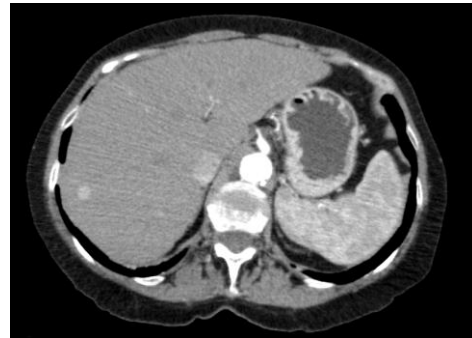
Para mejor comprensión, realizaré este mismo procedimiento en un paciente ejemplo del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS).

Paciente varón de 69 años diagnosticado de cirrosis por infección VHC post-trasfusión, acude por deterioro neurológico. En el TC se identifica lesión en segmento VII a estudiar.

Pasos:

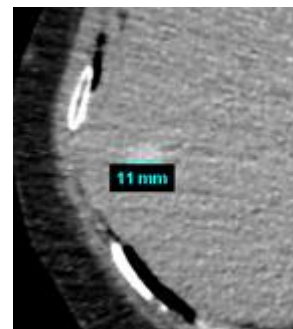
- Prueba categorizable, al realizarse todas las fases requeridas. Puede aplicarse algoritmo al ser paciente de alto riesgo (cirrosis por VHC).
- La lesión en la fase arterial presenta un realce homogéneo, por lo tanto, pasaría a la columna de la derecha.

APHE (not rim)		
< 10	10-19	≥ 20
LR-3	LR-3	LR-4
LR-4	LR-4 LR-5	LR-5
LR-4	LR-5	LR-5

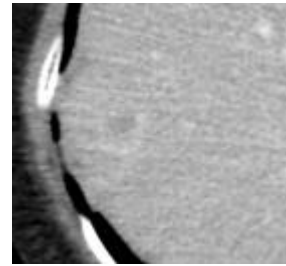
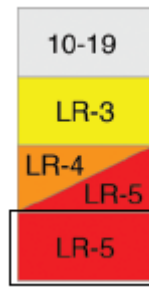


- El tamaño de la lesión es de 11 mm, por lo que nos encontraríamos en la columna central.

10-19
LR-3
LR-4 LR-5
LR-5



- Por último, presenta un lavado portal con cápsula o anillo periférico hipercaptante, por lo que cumple estos 2 criterios mayores, pasando a la tercera fila, lo que nos categoriza la lesión como LR-5.



1.5 Estudio anatomopatológico: ¿cuándo realizar una biopsia?

El diagnóstico histológico no es necesario cuando el diagnóstico de HCC por imágenes es claro. Esto es considerado como grado de recomendación A, con un nivel de evidencia 1a. El diagnóstico histológico por biopsia está indicado cuando los hallazgos de imagen son atípicos, lo que constituye un grado de recomendación C con un nivel de evidencia 3b²⁰.

Según la guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sobre neoplasias hepatobiliares, versión de 14 de Febrero de 2018, la biopsia inicial en un paciente se realiza en las siguientes circunstancias:

- Lesión altamente sospechosa de malignidad en estudio TC y/o RM que no cumplen criterios patognomónicos según sistema LIRADS
- Lesiones que cumplen criterios LIRADS patognomónicos, pero:
 - Paciente no considerado de alto riesgo para el desarrollo de HCC (no cirrosis, VHB ni HCC previo)
 - Pacientes con cirrosis por insuficiencia cardíaca, fibrosis congénita o cirrosis secundaria patología vascular (ejemplo Budd-Chiari)
 - Paciente con niveles elevados de CA 19-9 o CEA con sospecha de colangiocarcinoma.
- Confirmación de enfermedad metastásica que pudiera cambiar el manejo terapéutico.
- Interés en estudio histológico o grado molecular
- En caso de que una resección quirúrgica sin biopsia se considere por un comité interdisciplinario experto

Aun cuando el diagnóstico más frecuente es el HCC, por estudio histopatológico también se han diagnosticado colangiocarcinomas intrahepáticos, hepatocolangiocarcinomas, lesiones benignas o metástasis, aunque son inusuales en hígados cirróticos; de igual manera están descritas metástasis de tumores neuroendocrinos, carcinomas de colon y de glándula mamaria, entre muchos otros²¹.

Dada la heterogeneidad clínica, patológica y molecular del CHC, hay varias modalidades terapéuticas disponibles que pueden ser curativas, como son la resección quirúrgica o el trasplante hepático, o paliativas, como la ablación local, terapias dirigidas por catéter y terapias sistémicas.

1.6 Grados de diferenciación de Edmonton-Steiner y OMS.

En el estudio histopatológico de las biopsias o resecciones, las células tumorales del HCC semejan a las células hepáticas normales. La atipia celular dependerá del grado de diferenciación del tumor. Los hepatocitos tumorales se disponen en trabéculas o hileras de más de dos células, sus núcleos varían de tamaño y forma, con hipercromasia e irregularidad de la membrana, lo que aumenta la relación núcleo-citoplasma con nucléolo prominente y eosinofilia citoplasmática. Los HCC pueden contener los productos celulares normales del hígado como glicoproteínas o bilis, u otros como grasa, cuerpos de Mallory, glóbulos de alfa-1-antitripsina, fibrinógeno u otras proteínas celulares. Frecuentemente se observan canalículos biliares que rodean a las células tumorales o con tapones biliares en canalículos dilatados. Esta condición es muy útil en el diagnóstico diferencial de tumores pobremente diferenciados o en los metastásicos. La trama reticular se pierde en los HCC^{22,23}.

Son varios los patrones arquitecturales que pueden ser observados en el hepatocarcinoma. En 1954, Edmondson y Steiner propusieron una escala de I a IV, donde se tiene en cuenta el tamaño e irregularidad nuclear, la hipercromasia, la relación núcleo-citoplasma, asociado con la diferenciación tumoral²⁴.

El grado I se caracteriza por la presencia de células tumorales pequeñas, en patrón trabeculado, con abundante citoplasma y una mínima irregularidad en el núcleo celular, indistinguible de tejido hepático normal. En el grado II el tumor

presenta células con prominentes nucleolos, hipercromatismo y algunas irregularidades a nivel nuclear. El grado III presenta células con un pleomorfismo mayor con respecto al grado II, aunque en algunos casos es complicado diferenciar estos dos grados.

El grado IV se corresponde por la presencia de células tumorales anaplásicas gigantes y un marcado pleomorfismo²⁵.

Esta clasificación equivale a la establecida por la OMS:

- Bien diferenciado (grado I)
- Moderadamente diferenciado (grado II)
- Pobremente diferenciado (grado III).
- Indiferenciado (grado IV)

1.7 Manejo terapéutico

1.7.1. Sistema de manejo terapéutico y pronóstico.

Puesto que la mayoría de CHC son diagnosticados en pacientes cirróticos, el pronóstico no sólo depende del tamaño y extensión tumoral, sino que el grado de disfunción hepática determinará la posible aplicabilidad de los distintos tratamientos disponibles. En este sentido el Sistema de clasificación Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC) incluye variables relacionadas con estadio tumoral, función hepática (Child-Pugh) y presencia de síntomas (Performance Status), estableciendo cinco estadios. A cada estadio asocia un pronóstico y recomendación terapéutica, siendo el sistema de clasificación más utilizado en la práctica clínica (Figura 3).

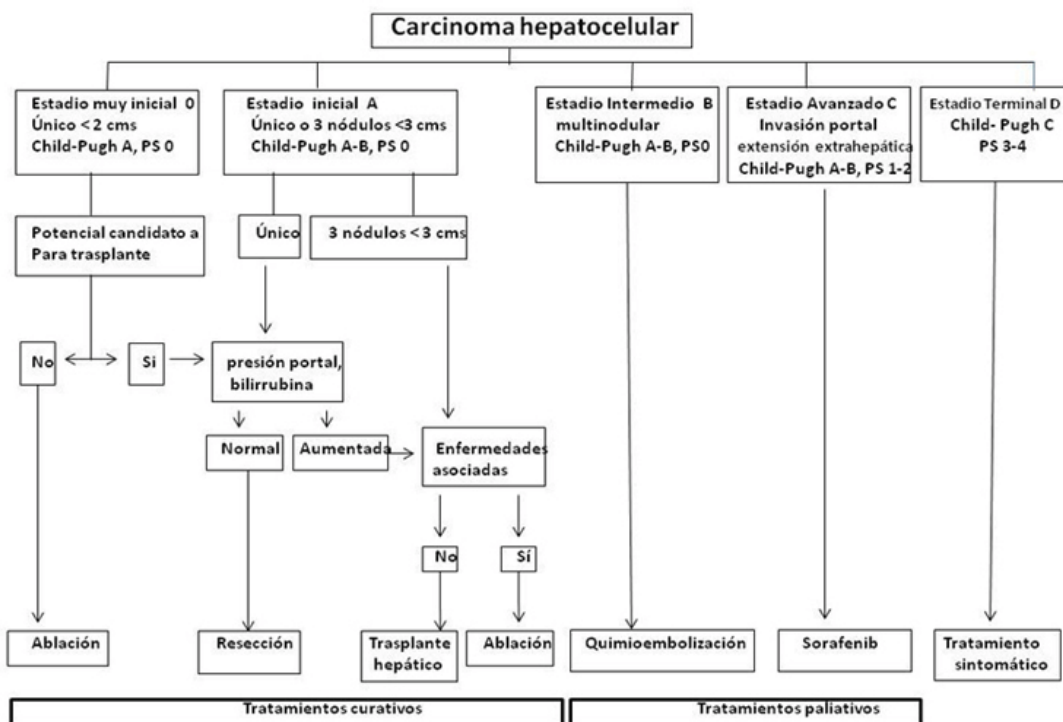


Figura 3. Clasificación Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC).0 (Forner A,et al, Diagnóstico y tratamiento el carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEIM, SERAM, SERVEI y SETH. Med Clin (BARC), 2016.) BSC: Best supportive care. PS: Performance Status, TACE: transarterial chemoembolization.

El estadio muy inicial (BCLC 0), corresponde a pacientes con buena función hepática, asintomáticos con tumores únicos menores de 2 cm. Éstos pacientes presentan buen pronóstico recomendándose la ablación percutánea que ofrece supervivencias similares a la cirugía, pero con menor morbilidad asociada.

El estadio inicial (BCLC A) corresponde a pacientes con buena función hepática con tumores únicos o hasta 3 nódulos que no superen los 3 cm. En estos pacientes se indica la cirugía o ablación. En aquellos pacientes con alteración de la función hepática el trasplante hepático ofrece un pronóstico excelente.

El estadio intermedio (BCLC B), corresponde a tumores de gran tamaño o multifocales sin invasión vascular o a distancia en pacientes asintomáticos con

función hepática conservada. En este estadio la quimioembolización transarterial ha sido el único tratamiento que ha mostrado eficacia.

El estadio avanzado (BCLC C) incluye pacientes con función hepática conservada que presentan extensión extrahepática, invasión vascular o síntomas leves relacionados con el tumor. En estos pacientes los únicos tratamientos que ha mostrado un aumento de la supervivencia son el Sorafenib en primera línea y Regorafenib en segunda línea. En estudios recientes el Lenvatinib como primera línea de tratamiento ha mostrado no ser inferior a Sorafenib.

El estadio terminal (BCLC D) son pacientes con deterioro importante de la función hepática y síntomas relacionados con el tumor que tienen mal pronóstico con supervivencia estimada de 3 meses, para los que se recomienda tratamiento paliativo.

1.7.2. Principios quirúrgicos.

Los pacientes que necesitan cirugía mayor (resección hepática) son los siguientes:

- Buena función hepática: generalmente CHILD de clase A sin hipertensión portal, aunque en algunos estudios se ha demostrado que resecciones limitadas pueden ser eficaces en paciente con hipertensión portal no descompensada²⁶.
- Masa única sin invasión vascular.
- Adecuado remanente hepático

La resección hepática es controvertida en los siguientes casos, aunque puede ser considerada por un comité multidisciplinario:

- HCC multifocal limitado y con posibilidad de resección
- Invasión vascular mayor.

Los pacientes que reúnen los criterios UNOS (lesión única de 5 o menos centímetros o hasta 3 lesiones de menos de 3 centímetros) pueden entrar dentro del programa de trasplante hepático, aquellos borderline son considerados como controvertidos²⁷.

1.7.3 Terapias locales.

Todos los pacientes con HCC deben ser evaluados para ser candidatos a terapias curativas. Las terapias locoregionales deben ser consideradas en pacientes que no son candidatos a tratamiento quirúrgico curativo, o como puente para la cirugía.

Pueden dividirse en dos tipos:

- Terapias ablativas (radiofrecuencia, criablación, microondas e inyección percutánea de alcoholes):
 - En todos los casos, exceptuando la inyección percutánea de etanol, se espera obtener unos márgenes de seguridad de tejido sano.
 - Especial atención en lesiones próximas a vasos mayores, vía biliar, diafragma y otros órganos intraabdominales.
 - Sólo se la considera curativa en tumores ≤ 3 cm en contexto de un comité multidisciplinario que revise el caso. Lesiones de 3 a 5 cm son tratadas para prolongar la supervivencia, solas o combinadas con técnicas vasculares^{28,29,30}. Lesiones mayores a 5 cm son directamente consideradas como candidatas de terapias vasculares o terapias sistémicas^{31,32}
 - No debe usarse el Sorafenib como adyuvante
- Terapias arteriales o vasculares (quimioembolización, TACE, RE):
 - Muy útil en paciente con invasión portal, que requieren mantener la integridad del vaso.
 - Sorafenib puede emplearse como adyuvante en pacientes seleccionados, pese a no haber demostrado su eficacia en hasta 2 estudios randomizados^{33,34,35}

OBJETIVOS

- Realizar un estudio descriptivo de patrones semiológicos en pacientes diagnosticados de HCC en nuestro estudio.
- Valorar la existencia de correlación entre los hallazgos radiológicos indicativos de comportamiento atípico o patognomónico de HCC y el grado de diferenciación (según la gradación de la OMS equivalente a la de Edmonson y Steiner)

Hipótesis

- HIPÓTESIS NULA: el comportamiento radiológico de las lesiones NO tiene relación con el grado de diferenciación histológico.
- HIPÓTESIS ALTERNATIVA: el comportamiento radiológico de las lesiones SI tiene relación con el grado de diferenciación histológico.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1 Tipo de estudio.

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se ha estudiado el comportamiento radiológico de lesiones hepáticas con el diagnóstico final de hepatocarcinoma en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS).

3.2 Grupo de población.

Se han estudiado 121 pacientes en rango de edades entre 45 y 88 años, con diagnóstico de HCC, bien según criterios radiológicos o tras biopsia percutánea o análisis de pieza quirúrgica. Todos los pacientes fueron presentados y registrados en el subcomité de patología hepato-bilio-pancreática (HBP) de este Centro.

- Criterios de inclusión:

- Pacientes presentados en el Subcomité de tumores hepáticos, entre los años 1 enero 2014 y 1 de marzo de 2018.
- Pacientes con diagnóstico de HCC confirmado por AP, mediante biopsia percutánea o por estudio de pieza quirúrgica.
- Pacientes que cumplen criterios radiológicos patognomónicos de HCC en TC y/o RM según criterios de la ACR.
- Pacientes diagnosticados de cirrosis o hepatitis B y C crónicas.

- Criterios de exclusión:

- Pacientes de los que no se disponen estudios TC y/o RM.
- Pacientes con estudio TC y/o RM que no cumplen los criterios técnicos exigidos para el estudio de lesión hepática.
- Pacientes con causa vascular de cirrosis (Budd-Chiari)
- Pacientes con menos de 18 años.
- Pacientes con lesiones cuyo diagnóstico final fue diferente a HCC por biopsia.

3.3 Criterios técnicos.

El protocolo de TC hepático se realizan las siguientes fases:

1. Sin contraste: Sí (opcional). *Obligatorio si existe antecedente de procedimiento terapéutico previo: RF, TACE.*
2. Fase arterial precoz a 35 seg
3. Fase portal a 75 seg
4. Fase retardada a los 300 seg (5 min)

Caudal de contraste: 4 cc/sg. Alta concentración > 350 mg/l.

En el protocolo de realización de la RM hepática es el siguiente:

1. Planos localizadores axial, coronal y sagital (nº de cortes 1).
2. Secuencia ASSET cubriendo todo el plano abdomen
3. Planos axiales FSPGR EN FASE Y FASE OPUESTA potenciados en T1.
4. Planos axiales FRFSE potenciados en T2 con supresión grasa.
5. Secuencias LAVA (Liver Acquisition with Volume Acceleration) o SPGRE 3D DINÁMICO. Se valora el comportamiento dinámico de las lesiones a estudio. Constará de las siguientes fases:
 - a. Fase precontraste en diferente secuencia que el estudio con contraste.
 - b. Fase postcontraste inmediata
 - c. Fase arterial: a los 24 segundos del comienzo de la inyección de contraste.
 - d. Fase portal: Se realiza a los 60 segundos del comienzo de la inyección de contraste.
 - e. Fase tardía: se realizará a los 180 segundos tras finalizar la fase anterior
6. Secuencias de difusión.
7. Imágenes de sustracción. Se basa en la sustracción de la fase arterial de la fase sin contraste.

3.4 Criterios poblacionales.

- Sexo:
 - Masculino
 - Femenino

- Edad: se tomará la edad en años indicada en el informe de subcomité de tumores HBP.

- Clasificación de severidad Child-Pug: se tomará el estadio Child en aquellos pacientes en los que se especifique en el informe del subcomité de tumores HBP.

Parámetro I	1 punto	2 puntos	3 puntos	Valores normales
Encefalopatía hepática	No	I-II	III-IV	-
Ascitis	No	Ligera	Masiva	-
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2-3	>3	<2
Albúmina (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8	3,5-5
Tasa de protrombina		30-50%	<30%	80-120%
Child A: 5-6 puntos Child B: 7-9 puntos Child C: 10-15 puntos				

Tabla de elaboración propia, en base a: Pugh, RN, Murria- Lyon, IM, Dawson, JL, et al. Transsection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973; 60 :646 – 649.

3.5 Criterios radiológicos.

- Comportamiento: se consideran típicas aquellas lesiones que presentan realce en fase arterial y lavado en fase portal y/o tardía. Los demás se considerarán lesiones atípicas.
- Número de nódulos:
 - Único
 - Multifocal
- Tamaño, medido en mm en aquella fase en la que se defina mejor los contornos de la lesión:
 - En caso de que en HCC sea único se medirá el diámetro mayor de la lesión en su fase arterial.
 - Si el HCC es multifocal se tomará como referencia el tamaño del nódulo de diámetro mayor.
- Realce arterial:
 - No presenta realce: el parénquima es isodenso o isointenso con respecto al circundante.
 - Realce en anillo: se corresponde a aquellos casos en los que se realza la zona periférica y no la central en la fase arterial.
 - Sí presenta realce (homogéneo o heterogéneo): el parénquima es hiperdenso o hiperintenso con respecto al circundante. Se evaluará si esta zona de realce es homogénea o bien si es irregular, en cuyo caso se establecerá como heterogénea.
- Lavado en fase portal:
 - Lavado respecto a parénquima circundante: el parénquima es hipodenso o hipointenso con respecto al de la fase arterial.
 - No lavado respecto a parénquima circundante: el parénquima es iso/hiperdenso o iso/hiperintenso con respecto al de la fase arterial.
- Anillo en fase portal o tardía/retardada
 - Sí anillo en fase tardía

- No anillo en fase tardía

3.7 Criterios anatomo-patológicos.

Los pacientes en los que se realizó un estudio histológico de lesiones biopsiadas a través de punción percutánea o valoración de pieza quirúrgica, se valoró tres tipos de posibilidades dentro del grado de diferenciación, según la gradación de la OMS equivalente a la de Edmonton y Steiner (38):

- Bien diferenciado
- Moderadamente diferenciado
- Pobremente diferenciado
- Indiferenciado

3.8 Análisis de resultados.

El análisis descriptivo aporta para las variables cualitativas las frecuencias relativas y absolutas y para las variables cuantitativas la media y la desviación típica si la distribución de la muestra es normal, y la mediana y el rango intercuartílico si la distribución no sigue la normal.

Para realizar el estudio de contraste de hipótesis entre las variables cualitativas independientes se utilizó el test Chi cuadrado. Para toda la investigación se estableció el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0,05 y se utilizó el programa estadístico SPSS v22.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

4. RESULTADOS.

4.1 Estudio de lesiones ocupantes de espacio (LOE) hepáticas.

El Subcomité de tumores HBP se considera en el HUMS como referencia para la evaluación y planificación de pacientes oncológicos que presentan tumores muy diversos, dentro de ellos los que asientan en el hígado.

De los 1440 casos que se registran únicamente 659 se corresponden a tumores hepáticos, los cuales citados en orden (mayor a menor):

- Metástasis hepáticas: 277 casos (42%)
 - o 247 metástasis de CCR.
 - o 30 metástasis no CCR.
- Hepatocarcinoma: 121 casos (18%)
- Colangiocarcinoma: 57 casos (9%)
- Otros: 204 casos (31%)

Los resultados por lo tanto hablan a favor de la metástasis hepática, y dentro de ella la del CCR como primera causa de lesión hepática focal en nuestro medio, seguida del HCC, que sería la primera causa de lesión focal hepática primaria.

Hasta 204 casos se han catalogado como de diagnóstico desconocido, al no confirmarse su etiología ni mediante pruebas de imagen ni por estudio histológico.

4.2 Hepatocarcinoma

Los pacientes incluidos en la muestra inicial fueron 247, posteriormente se excluyeron 126 pacientes, 7 por no tener estudio disponible, 8 por no presentar un estudio acorde a los criterios técnicos requeridos y 111 por ser pacientes repetidos, en los que la reunión del subcomité implica diferentes decisiones terapéuticas o estudio de recidiva, así como seguimiento a largo plazo, y no un estudio semiológico de nueva lesión.

De los 121 pacientes 64 (52%) son casos diagnosticados por criterios de imagen patognomónicos y por lo tanto carecen de estudio anatomopatológico, los 53 restantes (48%) se corresponden a casos comportamiento atípico o

características no concluyentes para HCC que requirieron confirmación histológica ya por biopsia percutánea o por análisis de la pieza quirúrgica ya sea a través de estudios de material hepático en cilindros obtenidos por biopsia por punción percutánea guiada por imagen (36 casos, el 67%) o bien por estudio de piezas quirúrgicas (17, el 32%).

Dos pacientes han sido considerados como inapropiados para estudio de correlación AP, 1 por presentar en el estudio histológico un patrón mixto de colangiocarcinoma, otro por ser de células claras.

247 Pacientes incluidos en la muestra inicial

- Pacientes presentados en el Subcomité de tumores hepáticos, entre los años 2014 y 2018 (hasta mes de Marzo) con diagnóstico confirmado de HCC (por imagen o AP)
- Pacientes diagnosticados de cirrosis o hepatitis B y C crónicas.

126 Pacientes excluidos

- 7 sin estudio disponible
- 8 estudios que no cumplen criterios técnicos
- 111 estudios de recidiva o cambios de planteamiento terapéutico.

121 Pacientes incluidos

Estudio descriptivo de variables (imagen + AP)

53 Pacientes incluidos

Contraste de hipótesis por estudio AP

4.3 Estudio descriptivo.

En el estudio de los 121 pacientes, 98 fueron de sexo masculino (81%) frente a 23 de sexo femenino (19%), lo que indica que el HCC presenta una relación en cuanto al sexo de aproximadamente 4:1 (hombre:mujer).



Gráfico 1 (elaboración propia): distribución del HCC en base al sexo

La edad media de los pacientes fue de 67 años en conjunto (DE 10,9), 66 años en el caso del varón y 70 años en el caso de las mujeres.

De los 121 pacientes escogidos solamente se halla el Child en 50 de los casos, siendo más frecuentemente registrado el estadio A (35 casos, el 68%) frente al B (8 casos, 16%) y C (7 casos, el 16%).

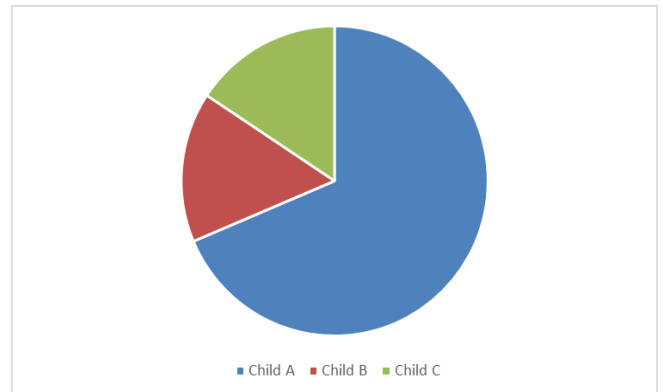
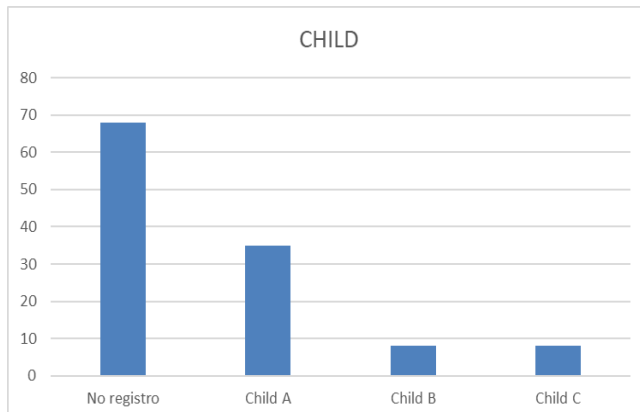


Gráfico 2-3 (elaboración propia): distribución del HCC en base a su clase funcional Child, incluyendo pacientes sin registro del comité

Dentro de los criterios radiológicos:

- Comportamiento:
 - Lesiones de comportamiento típico fueron 74 (61%)
 - Lesiones de comportamiento atípico fueron 47 (39%)
- Tamaño de nódulo: el tamaño medio es de 45 mm (DE 33)

< 20 mm	20-30 mm	30-50 mm	>50 mm
13	32	41	35

- 5 casos no medibles por afectación difusa y no limitada del parénquima.

- Número de nódulos:
 - Nódulo único en 79 casos (64%)
 - Multifocal en 42 casos (36%)
- Prueba realizada
 - Únicamente TC: 66 pacientes (55%)
 - Únicamente RM: 33 pacientes (27%)
 - Ambas exploraciones: 20 pacientes (18%)
- Trombosis portal
 - Sin trombosis portal demostrada: 99 pacientes (81%)
 - Con trombosis portal considerada como de origen tumoral: 21 pacientes (17%)
 - Trombosis portal de origen desconocido: 2 pacientes (2%)

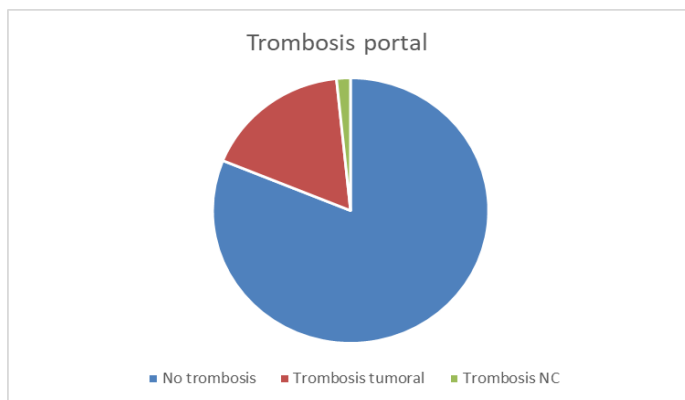


Gráfico 4 (elaboración propia): distribución del HCC en base a la presencia de trombosis (tumoral y no tumoral) o a su ausencia.

- Realce arterial (90 casos, el 75%)
 - Con realce
 - Heterogéneo: 35 casos (38%)
 - Homogéneo: 55 casos (62%)
 - Sin realce (31 casos, el 25%)
 - Anillo periférico 5 casos (17%)

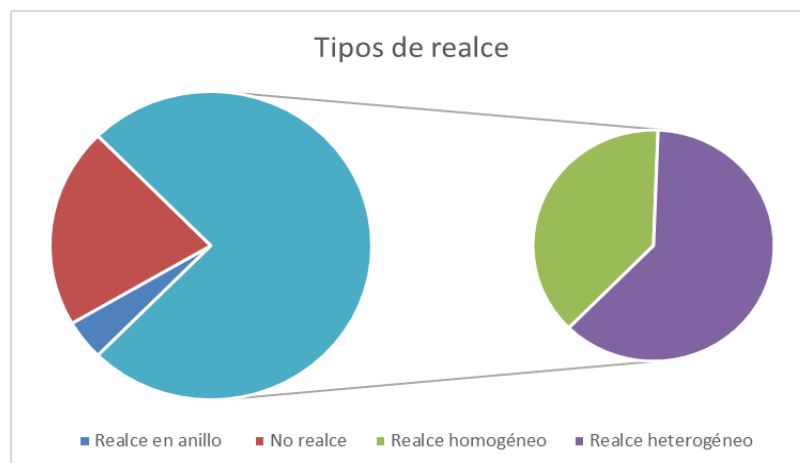


Gráfico 5 (elaboración propia):
distribución del HCC en base su
comportamiento en fase arterial

- Lavado portal
 - Lavado portal: 24 casos (19%)
 - No lavado: 97 casos (81%)

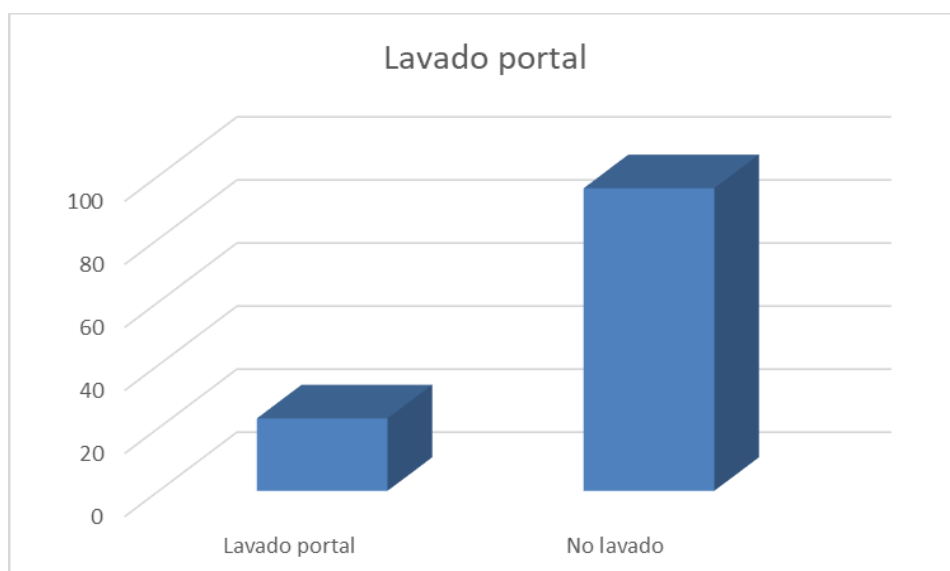


Gráfico 5 (elaboración propia):
distribución del HCC en base su
comportamiento en fase portal.

- Realce en anillo
 - No presenta anillo en fase tardía y/o portal: 82 casos (68%)
 - Anillo presente en fase tardía y/o portal: 39 casos (32%).

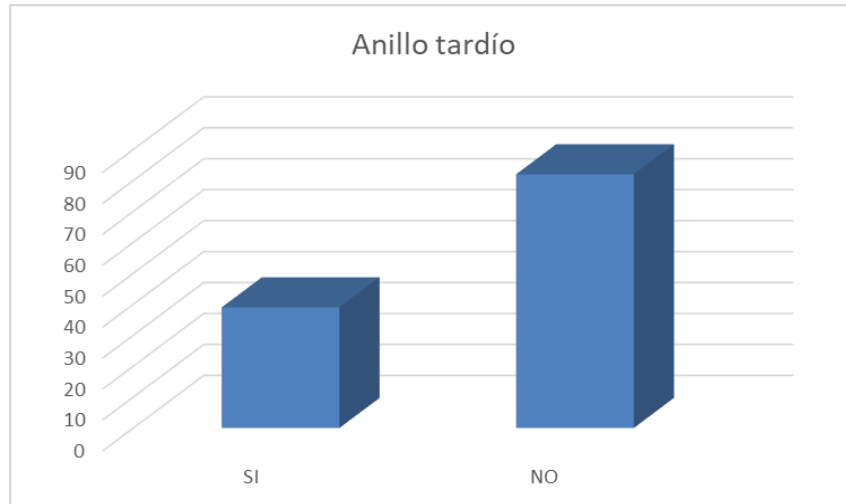


Gráfico 5 (elaboración propia):
distribución del HCC en base a la
presencia de anillo.

De los pacientes seleccionados se realizó un estudio anatomopatológico en 53, aunque realmente 2 pacientes más fueron estudiados pero eliminados del estudio, uno de ellos por ser un tumor mixto colangiocarcinoma y hepatocarcinoma, el segundo por ser un tumor de células claras no clasificable.

De los 53 estudios:

- HCC bien diferenciado fueron 17 (32%)
- HCC moderadamente diferenciado fueron 24 (45%)
- HCC moderadamente-pobrementemente diferenciado: fueron 8 (19%)
- HCC pobremente diferenciado fueron 2 (4%)
- HCC indiferenciado fueron 0%.

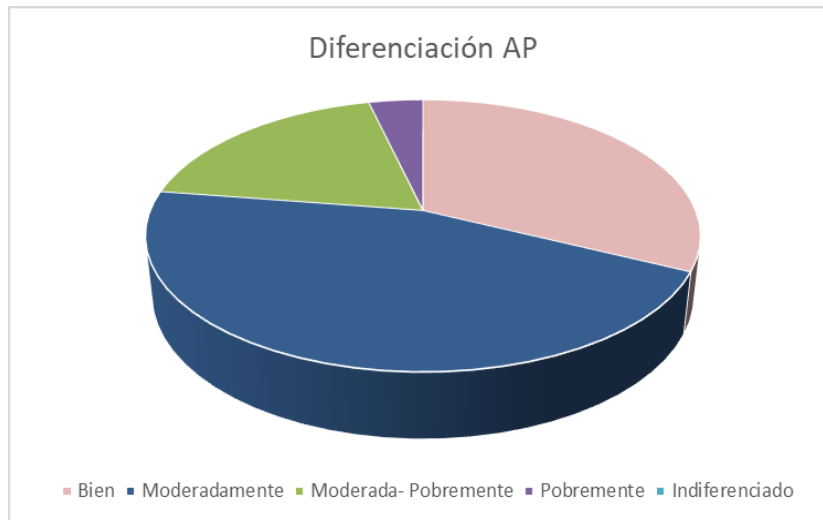


Gráfico 6 (elaboración propia):
distribución del HCC en base a su
histología.

4.4 Contraste de hipótesis.

Se realizaron los siguientes cruces de variables:

- Relación entre la histología del HCC y su patrón semiológico.
- Relación entre la histología del HCC y la presencia de anillo en fase tardía.
- Relación entre el tipo de realce arterial y el tamaño tumoral.
- Relación entre el número de lesiones y la histología tumoral.

5. VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS

En nuestro medio, por los datos revisados, el HCC es más frecuente en varones, con una relación de 4:1, con edades entre la 6ª y 7ª décadas de la vida. De los pacientes seleccionados, todos ellos cirróticos, su Child-Pug es de tipo A más frecuentemente, seguido de los B y C con frecuencias entre ellos similares.

Los datos sobre la semiología de las lesiones obtenidos de esta revisión se esquematizan en esta tabla (Tabla 2):

	VALORES
Tamaño	53% mayores de 3 cm
Número de nódulos	64% únicas 36% múltiples
Comportamiento	61% típico 39 % atípico
Realce	75 % hipercaptantes 25% sin realce
Lavado	81% lavado 19% no lavado
Anillo	32% sí anillo 68% no anillo
Trombosis portal	19% trombosis 71% no trombosis
Biopsia	32 % BD 45 % MD 19% MD-P 4 % PD 0 % ND

Tabla 2. Elaboración propia. Resumen de los hallazgos descriptivos obtenidos de la base de datos.

Desde el punto de vista meramente descriptivo, lo más habitual o frecuente en nuestro medio es que el HCC tenga un comportamiento típico, tamaño superior a 30 mm y lesiones únicas. En la prueba de imagen lo más habitual fue la presencia de realce, con lavado portal y ausencia de anillo. En su estudio histológico destaca la mayoría de lesiones medianamente diferenciadas y la ausencia en nuestros registros de lesiones no definidas o indefinidas.

En el contraste de hipótesis se obtuvieron los siguientes resultados.

- Relación entre la histología del HCC y su patrón semiológico: existe un porcentaje mayor de lesiones atípicas en el grupo de lesiones M-PD (61%) frente a las BD (52%). Esta diferencia por otra parte no es significativa estadísticamente ($p = 0,56$)

Recuento

		PATRON		Total
		TÍPICO	ATÍPICO	
AP	BD	8	9	17
	M-PD	13	21	34
Total		21	30	51

- Relación entre la histología del HCC y la presencia de anillo en fase tardía: en ambos casos (en HCC BD y en M-PD) es más frecuente la ausencia de anillo. Esta predominancia no tiene significación estadística ($p = 1$).

Recuento

		ANILLO		Total
		NO	SI	
AP	BD	10	7	17
	M-PD	20	14	34
Total		30	21	51

- Relación entre el tipo de realce arterial y la histología: existe una mayor presencia de realce heterogéneo en M-PD con respecto a los BD, sin significación estadística ($p = 0,354$).

Recuento

		AP		Total
		BD	M-PD	
REALCE	NO	8	12	20
	HOMOGENEO	4	4	8
	HETEROGENEO	5	16	21
	REALCE ANILLO	0	2	2
Total		17	34	51

- Relación entre el tipo de realce y el tamaño: el realce heterogéneo es más frecuente en lesiones de mayor tamaño (71%), mientras que el realce homogéneo es más frecuente en lesiones de menor tamaño (75%). No se establece una correlación significativa estadísticamente ($p = 0,54$)

Recuento

		TAMAÑO		Total
		MENOR DE 36	MAYOR DE 36	
REALCE	NO	11	9	20
	HOMOGENEO	6	2	8
	HETEROGENEO	6	15	21
	REALCE ANILLO	0	2	2
Total		23	28	51

- Relación entre número de nódulos y la histología: dentro de los HCC multifocales el 80% son de histología M-PD, mientras que en el caso de los nódulos únicos se correspondería al 63%. Esta diferencia no ha resultado ser estadísticamente significativa ($p = 0,43$).

Recuento

		AP		Total
		BD	M-PD	
NÚMERO	ÚNICO	15	26	41
	MULTIFOCAL	2	8	10
Total		17	34	51

6. DISCUSIÓN.

En nuestro estudio el HCC es la neoplasia primaria más frecuente en hígado cirrótico, con una clara prevalencia en varones (4:1), con edades de 6-7 décadas de la vida³⁶

El tamaño de las lesiones es importante en la evaluación del HCC, puesto que las lesiones de <1 cm raramente son malignas³⁷, en nuestro estudio ninguna de las lesiones biopsiadas tenía ese tamaño, y en las que no se realizó estudio histológico únicamente 2 casos (menos del 2%) fueron considerados como tumorales. Este en parte es el motivo por el que The American Association for the Study of Liver Disease recomienda control ecográfico de lesiones <1 cm y estudio reglado en casos de lesiones que superan 1 cm de diámetro mayor³⁸.

Otro de los parámetros estudiados es el estadio Child-Pug en los pacientes del comité. En el estudio se objetiva más frecuentemente el estadio A (35 casos, el 68%) frente al B (8 casos, 16%) y C (7 casos, el 16%). En un estudio de revisión de Young Jin Lee et al. 19 casos presentaron un estadio A y 10 un estadio B o C (así como 21 casos no clasificados), es decir un 65% de los pacientes, muy semejante a la descrita en nuestra revisión³⁹.

En cuanto al número de lesiones lo más frecuente en nuestro caso es la lesión focal aislada (64 %), que se corresponde a lo observado en otros estudios³⁹

La trombosis portal en pacientes con HCC es una complicación relativamente frecuente, que aparece en el 10-30% de los casos⁴¹, de manera semejante a nuestro estudio, en el que hasta el 19% de los pacientes presentaban al momento del diagnóstico trombosis portal y/o de sus ramas principales de origen neoplásico.

En cuanto a su comportamiento semiológico, el 61% de las lesiones han presentado un comportamiento típico, tal y como se objetivó en otra revisión sistemática previa de nuestro hospital (60%)⁴². No presentaron realce en fase arterial el 25% de los casos, lo que implica una sensibilidad del 75%, dentro del

rango aceptado en estudios que abarcan desde el 65% hasta el 95%⁴³⁻⁴⁵. Pese a ser la prueba más sensible, carece de especificidad puesto puede aparecer en otras muchas entidades, por ello no es un parámetro suficiente para establecer el diagnóstico del HCC⁴⁶. Por este motivo es imprescindible para aumentar la especificidad de las pruebas de imagen que se estudie el comportamiento de la lesión además de en la fase arterial, también en la fase tardía, en el wash-out o lavado portal/tardío. En nuestro estudio la sensibilidad de este parámetro es del 90%, semejante a otros estudios asociados^{47,48}. Dos estudios prospectivos compararon la especificidad del lavado frente a la combinación de este con el realce arterial, demostrando un aumento importante en la especificidad y valor predictivo de la prueba^{49,50}. Este es el motivo por el que a la hora de hablar de comportamiento típico se ha considerado en esta revisión aquellas lesiones con ambas características.

En nuestro caso si consideramos la totalidad de las lesiones, apenas el 32 % presentaron una pseudocapsula o anillo tardío, dentro las de las lesiones biopsiadas 20 casos presentaron anillo o cápsula (39%), lo que contrasta con el 70% observado en otros estudios⁵¹.

Como idea principal se considera que para establecer un diagnóstico de imagen adecuado es fundamental evaluar en conjunto el tamaño, el realce arterial, el lavado portal y la presencia de anillo, por esta razón son los parámetros que se contemplan en el sistema LIRADS, y es lo que permite que se realice un diagnóstico de certeza sin necesidad del apoyo de la anatomía patológica, una excepción en nuestro medio.

Como conclusión de nuestro estudio, hemos observado en los contrastes de que existe un porcentaje mayor de lesiones atípicas en el grupo de lesiones M-PD, es más frecuente la ausencia de anillo independientemente de la histología, mayor presencia de realce heterogéneo en M-PD con respecto a los BD, el realce heterogéneo es más frecuente en lesiones de mayor tamaño, y que los HCC multifocales tienen mayor tendencia a presentar histologías MD-PD.

Todas estas relaciones, por otra parte, no han presentado en ningún caso una significación estadística aceptable ($p < 0,05$), por lo que no se pueden extrapolar a la población general.

7.CONCLUSIONES.

Las conclusiones finales a las que lleva esta revisión sobre la casuística del HCC en nuestro hospital son las siguientes:

- El HCC es la neoplasia primaria más frecuente en hígado cirrótico, con una clara prevalencia en varones, con edades de 6-7 décadas de la vida.
- El tamaño tumoral es >1 cm en menos del 2% de los casos, siendo su tamaño medio de 45 mm.
- La trombosis portal es un hallazgo frecuente, en nuestro estudio el 20% de los casos la presentan.
- El estadio cirrótico más frecuente es el Child A.
- El 61 % de las lesiones presentan un comportamiento típico y por lo tanto no entran dentro de los casos a biopsiar. Aquellos atípicos, el 39% restante, son biopsiados y el hallazgo más frecuente es el HCC medianamente y mediana-pobremente diferenciado.
- La sensibilidad de la captación arterial es del 75% y del lavado portal del 81%.
- La mayoría de las lesiones no presentan anillo o cápsula en fases tardías.
- En los contrastes de hipótesis se llegó a la conclusión de que existe un porcentaje mayor de lesiones atípicas en el grupo de lesiones M-PD, es más frecuente la ausencia de anillo independientemente de la histología, mayor presencia de realce heterogéneo en M-PD con respecto a los BD, el realce heterogéneo es más frecuente en lesiones de mayor tamaño, y que los HCC multifocales tienen mayor tendencia a presentar histologías MD-PD. Todas estas relaciones, por otra parte, no han presentado en ningún caso una significación estadística aceptable ($p<0,05$), por lo que no se pueden extrapolar a la población general.

8.LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio se corresponde al bajo número de lesiones hepáticas biopsiadas (51 sobre 121 casos), debido a que aquellas con comportamiento típico, es decir, de semiología patognomónica, no requieren de un estudio histológico y por consiguiente no entran a formar parte del estudio correlativo radiopatológico.

Para profundizar en el estudio sería ideal aumentar el número de casos biopsiados, lo que supone un problema ético insalvable, o bien realizar un estudio ampliando el número de años incluidos. Este es uno de los motivos por lo que continuar en la labor de registro de datos en pacientes del comité de tumores hospitalario es fundamental.

Otra limitación añadida se correspondería a todos aquellos estudios en los que no se ha realizado un protocolo adecuado de imagen, bien porque la sospecha era otra, bien por otras causas. Dichos estudios no han podido ser incluidos en la revisión, incluso aquellos biopsiados como HCC.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87–108.
2. IARC. Fact sheets by Population-Globocan-IARC. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (accessed Dec 18, 2017).
3. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020–1022.
4. Chernyak V, Santillan CS, Papadatos D, Sirlin CB. LI-RADS((R)) algorithm: CT and MRI. *Abdom Radiol* 2018;43:111–126.
5. Tang A, Valasek MA, Sirlin CB. Update on the Liver Imaging Reporting and Data System: What the pathologist needs to know. *Adv Anat Pathol*. 2015;22:314–322.
6. Sherman M, Furlan A, Marin D, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 783–93.
7. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 37–47.
8. Singal AG, Nehra M, Adams-Huet B, et al. Detection of hepatocellular carcinoma at advanced stages among patients in the HALT-C trial: where did surveillance fail? *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 425–32.
9. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137: 110–18.

10. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-γ-carboxy prothrombin and α-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 138: 493–502.
11. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999; 6: 108–10.
13. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 2010; 53: 291–97.
14. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011; 54: 1987–97.
15. Sirlin CB. The LI-RADS adventure—a personal statement. *Abdom Radiol* 2018;43:1–2.
16. Tang A, Hallouch O, Chernyak V, Kamaya A, Sirlin CB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. *Abdom Radiol* 2018;43:13–25.
17. ACR Version 2017 LI-RADS Core version. Available from: chromeextension://oemmndcbldboiebfnladdacbfmadadm/https://www.acr.org//media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/LIRADS_2017_Core.pdf?la=en. Accessed January 18, 2018.
18. Kambadakone A, Fowler K, Kono Y (2017) LI-RADS technique: CT, MRI with ECA, MRI with HBA, and CEUS. *Abdom Radiol* (in press)
19. Santillan C, Fowler KJ, Kono Y, Chernyak V (2017) LI-RADS major features: CT, MRI with ECA, and MRI with HBA. *Abdom Radiol* (in press)

20. Vilarinho S, Taddei T. Therapeutic strategies for hepatocellular carcinoma: new advances and challenges. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015;13(2):219-34.
21. Darnell A, Forner A, Rimola J, Reig M, García-Criado Á, Ayuso C, et al. Liver imaging reporting and data system with MR imaging: evaluation in nodules 20 mm or smaller detected in cirrhosis at screening US. *Radiology*. 2015;141:132.
22. Goodman ZD. Neoplasms of the liver. *Modern Pathology*. 2007;20:S49-60.
23. Ferrell L. Liver pathology: cirrhosis, hepatitis, and primary liver tumors. Update and diagnostic problems. *Mod Pathol*. 2000;13(6):679-704.
24. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer*. 1954;7:462–503.
25. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. *Cancer*. 1980;46:372–379.
26. Santambrogio R, Kluger MD, Costa M, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's A cirrhosis: Is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? *HPB (Oxford)* 2013 Jan;15(1):78-84.
27. Yao FY, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-1403.
28. Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology* 2012;262:689-700.

29. Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57(4):794-802.
30. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006, 243(3):321-328.
31. Yamakado K, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008; 247:260-266.
32. Maluccio M, et al. Comparison of survival rates after bland arterial embolization and ablation versus surgical resection for treating solitary hepatocellular carcinoma up to 7 cm. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:955-961.
33. Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma *J Clin Oncol* 2011;29:3960-3967.
34. Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolization in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011;47:2117-2127.
35. Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): Phase II, randomized, double-blind SPACE trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30(4_suppl):Abstract LBA154.
36. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2008: cancer incidence, mortality and prevalence

worldwide in 2008. Available at: <http://globo-can.iarc.fr>. Accessed April 19, 2018.

37. A. Linares, M. Rodríguez, L. Rodrigo. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del carcinoma hepatocellular. *Oncología*. 2016; 27 (4):223-229.

38. Yoon Jin Lee et al. Hepatocellular Carcinoma: Diagnostic Performance of Multidetector CT and MR Imaging—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2015; 275(1): 97-109.

39. Castan A et al. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic patients. *Hepatoma research*. 2017;3:1-17

40. Marcio F et al. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and operative managment. *ABCD*. 2017;30(4):272-278

41. Pirisi M, Avellini C, Fabris C, Scott C, Bardus P, Soardo G, Beltrami CA, Bartoli E. Portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma: age and sex distribution in an autopsy study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1998;124:397–400.

42. Castan A et al. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic patients. *Hepatoma research*. 2017;3:1-17

43. Kim TK, Lee KH, Jang HJ, et al. Analysis of gadobenate dimeglumine-enhanced MR findings for characterizing small (1-2-cm) hepatic nodules in patients at high risk for hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2011;259(3):730–738.

44. Lee KH, O'Malley ME, Haider MA, Hanbidge A. Triple-phase MDCT of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182(3):643–649. 19. Oliver JH 3rd, Baron RL, Federle MP, Rockette HE Jr. Detecting hepatocellular carcinoma: value of unenhanced or arterial phase CT imaging or both used in conjunction with conventional portal venous phase contrast-enhanced CT imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167(1):71–77.

45. Yamashita Y, Mitsuzaki K, Yi T, et al. Small hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver damage: prospective comparison of detection with dynamic MR imaging and helical CT of the whole liver. *Radiology* 1996;200(1):79–84.
46. Tang et al. Evidence supporting Li-Rads major Features for Ct- and mR imaging–based diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Radiology*. 2018; 286 (1): 29-48.
47. Luca A., Caruso S., Milazzo M. Multidetector-row computed tomography (MDCT) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic candidates for liver transplantation: prevalence of radiological vascular patterns and histological correlation with liver explants. *Eur Radiol*. 2010 Apr;20(4):898–907.
48. Furlan A., Marin D., Vanzulli A. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients at multidetector CT: hepatic venous phase versus delayed phase for the detection of tumour washout. *Br J Radiol*. 2011 May;84(1001):403–412.
49. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59(5):638–644.
50. Rimola J, Forner A, Tremosini S, et al. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma 2 cm in cirrhosis. Diagnostic accuracy assessing fat, capsule and signal intensity at dynamic MRI. *J Hepatol* 2012;56(6):1317–1323.
51. Grazioli L et al. The pseudocapsule in hepatocellular carcinoma: correlation between dynamic MR imaging and pathology. *Eur Radiol*. 1999;9(1):62-7.

ANEXO 1: estudio descriptivo

			Estadístico	Error típ.
EDAD	Media		67,23	,984
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	65,29	
		Límite superior	69,18	
	Media recortada al 5%		67,32	
	Mediana		67,00	
	Varianza		120,002	
	Desv. típ.		10,955	
	Mínimo		45	
	Máximo		88	
	Rango		43	
	Amplitud intercuartil		18	
	Asimetría		-,072	,217
	Curtosis		-1,013	,431

Estudio descriptivo de la edad

			Estadístico	Error típ.
DIAMETRO	Media		45,35	3,002
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	39,40	
		Límite superior	51,29	
	Media recortada al 5%		41,50	
	Mediana		35,50	
	Varianza		1117,350	
	Desv. típ.		33,427	
	Mínimo		0	
	Máximo		190	
	Rango		190	
	Amplitud intercuartil		29	
	Asimetría		1,972	,217
	Curtosis		4,193	,431

Estudio descriptivo del tamaño nodular.

ANEXO 2: contraste de hipótesis

Tabla de contingencia AP * PATRON

Recuento

		PATRON		Total
		TÍPICO	ATÍPICO	
AP	BD	8	9	17
	M-PD	13	21	34
Total		21	30	51

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,364 ^a	1	,546		
Corrección por continuidad ^b	,091	1	,763		
Razón de verosimilitudes	,362	1	,547		
Estadístico exacto de Fisher				,563	,380
Asociación lineal por lineal	,357	1	,550		
N de casos válidos	51				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7,00.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla de contingencia AP * ANILLO

Recuento

		ANILLO		Total
		NO	SI	
AP	BD	10	7	17
	M-PD	20	14	34
Total		30	21	51

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,000 ^a	1	1,000		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,000	1	1,000		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,616
Asociación lineal por lineal	,000	1	1,000		
N de casos válidos	51				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7,00.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla de contingencia REALCE * AP

Recuento

		AP		Total
		BD	M-PD	
REALCE	NO	8	12	20
	HOMOGÉNEO	4	4	8
	HETEROGÉNEO	5	16	21
	REALCE ANILLO	0	2	2
Total		17	34	51

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,257 ^a	3	,354
Razón de verosimilitudes	3,861	3	,277
Asociación lineal por lineal	1,981	1	,159
N de casos válidos	51		

- a. 3 casillas (37,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,67.

Tabla de contingencia REALCE * TAMAÑO

Recuento

		TAMAÑO		Total
		MENOR DE 36	MAYOR DE 36	
REALCE	NO	11	9	20
	HOMOGÉNEO	6	2	8
	HETEROGÉNEO	6	15	21
	REALCE ANILLO	0	2	2
Total		23	28	51

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,640 ^a	3	,054
Razón de verosimilitudes	8,560	3	,036
Asociación lineal por lineal	4,296	1	,038
N de casos válidos	51		

- a. 4 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,90.

Tabla de contingencia NÚMERO * AP

Recuento

		AP		Total
		BD	M-PD	
NÚMERO	ÚNICO	15	26	41
	MULTIFOCAL	2	8	10
Total		17	34	51

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,995 ^a	1	,318	,463	,273
Corrección por continuidad ^b	,389	1	,533		
Razón de verosimilitudes	1,066	1	,302		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	,976	1	,323		
N de casos válidos	51				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,33.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.